

POSSIBILI RELAZIONI TRA DISTURBI COMPORTAMENTALI SU BASE ANSIOSA NEL CANE E NEUROTRASMETTITORI

I disturbi comportamentali del cane hanno eziologia multifattoriale. I neurotrasmettitori sono implicati nella manifestazione di alcune patologie del comportamento: sono state studiate le relazioni tra i livelli ematici di serotonina e dopamina in soggetti ansiosi e aggressivi su base ansiosa, così come già rilevato in molte specie.

J. RIVA*, G. BONDILOTTI **, A. TROTTI*, M. VERGA*

*Università di Milano, Facoltà di Medicina Veterinaria, Dipartimento di Scienze Animali

**Università di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia

E-mail: riva.jacopo@unimi.it

RIASSUNTO

La risposta di stress diviene problematica quando un animale è incapace di controllare o di sottrarsi a una situazione tramite un'appropriata risposta. La risposta ansiosa non solo inizia automaticamente ogniqualvolta il soggetto incontra uno stimolo particolare, non prevedibile o che presagisce una situazione non prevedibile, ma provoca spesso un problema di generalizzazione nei confronti di stimoli simili: in questi casi la risposta di stress diviene cronica e gli animali manifestano risposte comportamentali inappropriate o eccessive al fine di ridurre l'effetto deleterio di una reazione prolungata.

Relazioni tra i livelli di alcuni neurotrasmettitori e problemi comportamentali su base ansiosa sono state riscontrate in numerose specie. In particolare si riportano i principali risultati di una ricerca, condotta su 20 cani "problematici" e 13 soggetti controllo, in cui sono state analizzate le relazioni tra i livelli di alcuni neurotrasmettitori e diverse problematiche comportamentali ansiose e aggressive su base ansiosa.

I livelli plasmatici di dopamina (DA) e serotonina (5HT) risultano significativamente più elevati nei soggetti ansiosi rispetto al gruppo controllo. I livelli plasmatici degli altri neurotrasmettitori sono invece simili nei due gruppi, così come i livelli piastrinici di noradrenalina (NE) e dopamina (DA). È stato osservato un trend di concentrazione serotoninica nelle piastrine più elevata nei soggetti di controllo rispetto al gruppo dei "problematici".

(English summary p. 10)

PAROLE CHIAVE: *ansia, cani, aggressività, neurotrasmettitori, serotonina.*

Una caratteristica dei disturbi comportamentali correlati all'ansia è un'inappropriata risposta di stress quando lo stressore non è presente o non è realmente pericoloso [3]. La risposta di un organismo a uno stressore, infatti, dà avvio a cambiamenti fisiologici come l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico con conseguente riduzione di quella del parasimpatico. Ciò determina l'aumento della vasodilatazione negli organi vitali, del ritmo e della gittata cardiaca, della frequenza respiratoria con diminuzione dell'attività di alcuni organi (gastrointestinali e riproduttivi), insieme ad attivazioni comportamentali che hanno lo scopo di massimizzare l'abilità dell'animale nel rispondere al cambiamento [7]. Queste risposte comportamentali sottraggono in modo efficace l'animale dalla fonte dello stress, quindi la risposta stessa rapidamente decade nella normalità. La risposta di stress diviene problematica quando un animale è incapace di controllare la situazione o di sottrarsi ad essa tramite un'appropriata risposta comportamentale [56]. In questi casi si verificano effetti negativi della prolungata risposta di stress sulla salute fisica ed emotiva dell'individuo [47]. In questo contesto la risposta comportamentale può essere descritta come "anomala", in quanto il pattern comportamentale non è filogeneticamente adattativo per quella specie e di conseguenza l'individuo non è in grado di selezionare una risposta comportamentale in grado di risolvere la situazione. La risposta ansiosa non solo inizia automaticamente ogniqualvolta il soggetto incontra uno stimolo particolare, non prevedibile o che presagisce una situazione non prevedibile, ma provoca spesso

un problema di generalizzazione nei confronti di stimoli simili: in questi casi la risposta di stress diviene cronica e gli animali manifestano risposte comportamentali inappropriate o eccessive al fine di ridurre il livello e gli effetti deleteri. Se ripetuti, i comportamenti anormali possono rapidamente divenire una risposta appresa allo stressore o a stimoli che lo presagiscono, promuovendo comportamenti anomali o vere e proprie patologie comportamentali, come lo sviluppo di attività di sostituzione (leccamento e *grooming*), comportamenti compulsivi, fobie, ansia da separazione e generalizzata e risposte di aggressività [15].

DISTURBI D'ANSIA E POSSIBILE EZIOLOGIA

L'ansia non può essere definita nei sintomi per il semplice motivo che è un sintomo essa stessa e rappresenta inoltre il sintomo fondamentale della maggior parte delle patologie comportamentali che sono frequenti e spesso non-adattive [53]. L'ansia sembra essere provocata dall'apprensione nei confronti di uno stimolo che l'animale percepisce come imprevedibile e pericoloso, ma è chiaro che la natura del pericolo può variare nei diversi individui e nelle differenti specie. Un ambiente povero di stimoli, un'alterazione durante i periodi dello sviluppo o una precoce separazione dalla madre [35, 1, 26], possono indurre un aumento dell'ansia in tali individui da adulti, così come alcune variazioni neurotrasmettitoriali [16]. L'eziologia della maggior parte dei disordini di ansia, anche se non completamente conosciuta, è entrata nel vivo delle ricerche nell'ultima decade [53]. In generale, la probabilità di sviluppare ansia è correlata a una combinazione delle comuni esperienze di vita, delle caratteristiche psicologiche individuali e/o dei fattori genetici. I disordini di ansia sono così eterogenei che i ruoli relativi di questi fattori causali possono differire molto da caso a caso.

Il comportamento può infatti essere influenzato da molteplici cause: ormonali, patologie organiche, influenze ambientali, gestione del proprietario e caratteristiche individuali legate alla predisposizione genetica, che è stata individuata per

alcuni disturbi comportamentali correlati all'ansia, anche se i geni specifici non sono ancora stati identificati [3].

Per estrapolazione dei segni clinici si possono individuare risposte ansiose analoghe tra diverse specie, in particolare nei mammiferi. Secondo i criteri diagnostici stabiliti dall'*American Psychiatric Association* [14], i disturbi ansiosi possono essere distinti in diverse categorie (tabella 1) che potrebbero essere utilizzate anche in medicina veterinaria, ma non è stato ancora stabilito se e quanto direttamente le categorie in questione possano risultare significative al riguardo.

DISTURBI COMPORTAMENTALI SU BASE ANSIOSA E NEUROTRASMETTITORI

Nell'uomo fenomeni impulsivi aggressivi hanno assunto una connotazione negativa, che rimanda a condizioni reattive disturbate o psicopatologiche [53]. Negli animali molti comportamenti di tipo agonistico-aggressivo conservano il significato di comportamenti specie-specifici (ad esempio nel caso dell'aggressività predatoria) in quanto favoriscono la sopravvivenza degli individui e dei gruppi sociali [49]. In particolare nel cane, rifacendosi alla scala di Moyer sull'intensità dell'aggressività [32], la grande maggioranza dei casi di aggressività canina si può riferire a una serie di motivazioni principali, quali quelle riportate di seguito.

Sebbene i meccanismi neurofisiologici che sono alla base delle reazioni aggressive siano strutturati in modo molto sofisticato e coinvolgano diverse strutture neurali, il comportamento aggressivo in quanto tale è il risultato di una complicata interazione tra elementi innati e appresi. I circuiti neurologici coinvolti sono molteplici ma ancora non ampiamente studiati, in particolare quelli coinvolti nelle forme di aggressività affettiva sia offensiva sia difensiva, caratterizzata da stato di allerta, attivazione del sistema nervoso autonomo e aggressioni fisiche messe in atto in risposta a minacce o a sfide percepite anche se non reali [16]. Nell'instaurare e nel mantenere atteggiamenti e comportamenti ansiosi e aggressivi su base ansiosa sembra che siano implicate variazioni dei livelli di serotonina [39, 40] e di catecolamine a livello centrale, in particolare adrenalina e dopamina [17].

Ad esempio, quando un cane è rilassato, cioè in una condizione di non stimolazione, l'eccitazione dei neuroni nel *locus coeruleus* è minima. Un nuovo stimolo, una volta percepito, si trasmette dalla corteccia sensoriale del cervello, attraverso il talamo, al tronco cerebrale. L'itinerario di segnalazione aumenta il tasso di attività noradrenergica nel *locus coeruleus* e il soggetto diventa attento e iper-

tabella 1. Classificazione dei disturbi d'ansia nell'uomo secondo DSM-IV [14].

FOBIE
DISTURBO DI PANICO
DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATO
DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO
DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS
DISTURBO ACUTO DA STRESS

vigile sull'ambiente. Se lo stimolo è percepito come minaccia, una scarica più intensa e prolungata di tale nucleo attiva il contingente simpatico del sistema nervoso autonomo [53]. Esistono molte alterazioni nei livelli sinaptici di neurotrasmettitori nei disordini di ansia: in particolare serotonina (5-idrossitriptamina/5HT), noradrenalina (NA), acido gamma-amminobutirrico (GABA) e dopamina (DA) [16]. L'interazione fra questi neurotrasmettitori è talmente complessa, che i cambiamenti in un sistema di un solo neurotrasmettore invariabilmente producono cambiamenti in un altro, compresi i vasti meccanismi di risposte. La serotonina e il GABA sono neurotrasmettitori inibitori che calmano la risposta di stress, mentre la noradrenalina e la dopamina hanno azione facilitante nella manifestazione di alcune risposte comportamentali di tipo ansioso e aggressivo su base ansiosa [16].

Dato che l'aggressività non è un concetto comportamentale unitario, la sua neuromodulazione coinvolge più di un sistema neurotrasmettitoriale. La serotonina (5-HT) è risultata essere un comune denominatore in gran parte della letteratura [25] e sia le tendenze aggressive di natura emozionale che quelle non emozionali sembrano essere incrementate da alterazioni a carico del sistema centrale serotoninergico [50]. Data la complessità di questo sistema neurotrasmettitoriale ampiamente diffuso, e le sue relazioni con altri sistemi, i risultati di studi eseguiti sugli animali sono talvolta contraddittori, forse perché la definizione e le funzioni dell'aggressività sono varie e gli studi comparativi non possono essere messi a confronto.

Alcuni tipi di aggressività sono influenzati in modo più marcato di altri, o sono associati a cambiamenti del sistema serotoninergico che sembra modulare le risposte comportamentali mediante inibizione: infatti la deplezione farmacologica di serotonina può determinare disinibizione o impulsività [52].

Oltre agli effetti legati alla manipolazione artificiale della 5-HT cerebrale, l'aggressività emozionale è stata segnalata anche in animali con livelli di 5-HT cerebrale fisiologicamente bassa. Per esempio, si è rilevato che topi che rispondevano a una condizione di isolamento con un incremento delle lotte fra maschi, presentavano una riduzione della funzione serotoninergica [55]. Alcuni studi condotti su scimmie non antropomorfe, sia in laboratorio sia in ambiente naturale, hanno evidenziato che un basso livello di 5-HT centrale è correlato con il rango sociale. Ad esempio nei ceropitechi che stabiliscono dei gruppi sociali relativamente stabili, le concentrazioni plasmatiche di 5-HT variano secondo il rango e sono più elevate nel sangue degli animali dominanti: infatti se l'animale dominante viene allontanato dal gruppo, il suo livello ematico di 5-HT si riduce e

risulta uguale a quello ritrovato negli individui subordinati; quando l'animale viene reinserito nel gruppo, il suo livello plasmatico di 5-HT ritorna alla concentrazione originale [38]. Nei macachi che vivono in libertà, gli individui che esibiscono comportamenti a rischio e un'aggressività più intensa nei confronti delle altre scimmie hanno anche livelli più bassi nel liquido cerebrospinale (LCR) di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), un metabolita della serotonina e un indicatore indiretto della concentrazione centrale della stessa [28].

Studi sulla violenza e sull'impulsività umana hanno notevolmente ampliato le conoscenze sul ruolo della funzione centrale serotoninergica, nel contesto di un comportamento sociale. In persone violente e impulsive è stato individuato un basso valore di 5-HIAA nel LCR [23]. L'effetto disinibitorio del ridotto metabolismo della 5-HT su comportamenti altrimenti inibiti, è stato dimostrato anche in altre specie, ad esempio ratti, topi e porcellini d'india [51,11]. Alla luce di queste scoperte, è stato suggerito il termine "sindrome da basso livello di serotonina" [23] in quanto il basso livello di 5-HIAA nel LCR è un marker che indica specificamente un insufficiente controllo dell'impulso, piuttosto che un'aumentata motivazione aggressiva.

Alti livelli di serotonina cerebrale e di 5-HIAA sono stati evidenziati in volpi argentate allevate in cattività e selezionate per la loro ridotta aggressività difensiva nei confronti degli uomini che le manipolavano, confrontate con un gruppo controllo costituito da animali non selezionati [36], evidenziando che questa relazione è presente anche in altre specie animali. Uno studio realizzato su topi geneticamente modificati, ha evidenziato che la carenza del recettore 5-HT_{1B} provoca una diminuita latenza e un'aumentata intensità dell'aggressività nei confronti dei conspecifici [48], suggerendo che anche in altre specie, può esistere un'associazione fra una riduzione dell'attività di questo sottotipo di recettore e l'aggressività.

Nei cani, un confronto fra i metaboliti monoamminici contenuti nel LCR ha evidenziato che la concentrazione liquorale di 5-HIAA risulta essere più bassa nei soggetti nei quali è stata diagnosticata aggressività rispetto ai soggetti controllo [44]. Ta-

tabella 2: Classificazione dell'aggressività nel cane secondo Mayer [32].

PREDATORIA
FRA MASCHI
DA PAURA
DA IRRITAZIONE
TERRITORIALE
MATERNA
STRUMENTALE
LEGATA AL SESSO

le sostanza è anche meno elevata in un sottogruppo di cani aggressivi con un passato di episodi di morsicatura non preceduti da segnali di avvertimento (cioè senza ringhi percettibili) rispetto al valore della stessa sostanza riscontrato in cani che utilizzano questi segnali d'avvertimento. Tutto ciò suggerisce che la ridotta funzionalità serotoninergica può essere associata a un comportamento aggressivo su base emozionale e a un insufficiente controllo dello stimolo eccitativo nei cani, così come nelle altre specie studiate. Altri circuiti possono essere coinvolti: ad esempio un deficit ereditario di monoaminoossidasi A (MAOA) è stato messo in relazione all'aggressività impulsiva [6]. Il meccanismo specifico che è alla base dell'associazione fra aggressività e riduzione dell'attività della MAOA non è ancora chiaro.

NEUOTRASMETTITORI E COMPORTAMENTO NEL CANE: SINTESI DEI RISULTATI DI UNA RICERCA SPERIMENTALE

Recentemente presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Milano sono stati effettuati studi riguardanti le possibili relazioni tra livelli di neurotrasmettitori e comportamento. La raccolta dei dati

tabella 3. Risultati sulle Principal Component Analysis (PCA) della varianza spiegata (49,513%) e valori dei loading delle singole variabili sulle prime due componenti.

COMPONENTE	VARIANZA %	CUMULATA %
PC1	26,666	26,666
PC2	22,847	49,513
COMPORTAMENTI	PC1	PC2
SFUGGIRE ALLE COSTRIZIONI	,653	,299
POSTURA SUPINA PER SOTTOMISSIONE	-,281	-,686
STA DA SOLO	-,797	-,068
MANIFESTA AGGRESSIVITÀ	-,292	,033
DISTRUGGE GLI OGGETTI	,657	,396
SCAVA LE BUCHE	,552	,294
ABBAIA TROPPO	,776	,162
PAURA DEI BOTTI/TEMPORALI	,282	,587
PICA	,096	,790
DISTURBI COMPULSIVI	-0,36	,802

tabella 4. Concentrazioni dei valori plasmatici nei due gruppi di soggetti studiati. A lettere diverse corrispondono differenze statisticamente significative ($P < 0.01$).

	NE NG/ML	L-DOPA NG/ML	DOPAC NG/ML	DA NG/ML	5-HT NG/ML	5-HIAA NG/ML
CONTROLLI	0.256 ^A	1.630 ^A	0.610 ^A	0.030 ^A	5.94 ^A	5.59 ^A
	± 0.087	± 0.587	± 0.192	± 0.001	± 3.20	± 1.59
ANSIOSI	0.229 ^A	2.041 ^A	0.767 ^A	0.074 ^B	24.95 ^B	6.68 ^A
	± 0.078	± 0.890	± 0.309	± 0.071	± 36.64	± 4.13

per l'esecuzione della sperimentazione è stata effettuata presso il Consultorio per i Problemi Comportamentali dei Piccoli Animali della Facoltà. Sono stati utilizzati due campioni di cani: 20 soggetti con disturbi comportamentali manifestanti problemi di ansia generalizzata, ansia da separazione, fobie, disturbi compulsivi e aggressività su base ansiosa, in accordo con i modelli di classificazione diagnostica presenti in letteratura [34] e 13 soggetti controllo, quindi non affetti da problemi comportamentali. La sperimentazione ha messo a confronto i livelli nel plasma di DA (dopamina), NA (noradrenalina), 5-HT (serotonina), 5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico), L-Dopa e DOPAC (metabolita acido della dopamina) e per 5 soggetti in ognuno dei due gruppi di NA, DA e 5-HT piastriniche.

Per ogni soggetto è stata prodotta una scheda comportamentale, con il fine di suddividere i soggetti patologici dal gruppo di controllo e di classificare le patologie comportamentali stesse secondo le classificazioni in letteratura [34] (figura 1 e tabella 3).

Tra i soggetti con problemi ansiosi e soggetti controllo si sono rilevate differenze per quanto riguarda alcune caratteristiche sia individuali, sia del-

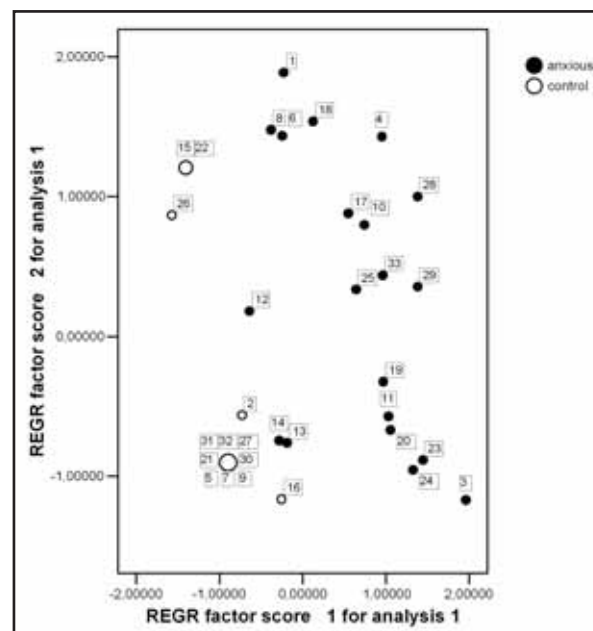


figura 1. Analisi delle componenti principali: il grafico permette di individuare i due raggruppamenti dei soggetti; in nero i soggetti problematici con diagnosi di ansia e aggressività su base ansiosa. I controlli vengono raffigurati in modo raggruppato (bianco) e spesso sovrapposto, quindi in modo poco disperso a differenza degli altri soggetti.

tabella 6. Concentrazioni dei valori piastrinici nei due gruppi.

	NE NG/MG PROT	DA NG/MG PROT	5-HT NG/MG PROT
CONTROLLI	0.133	0.0552	509
	± 0.047	± 0.018	± 100
ANSIOSI	0.124	0.074	425
	± 0.061	± 0.039	± 117

l'ambiente di vita come pure in una serie di caratteristiche comportamentali (figura 1). Le principali differenze statisticamente significative riscontrate tra i due gruppi vengono riportate di seguito.

Caratteristiche individuali

L'età di adozione è un aspetto importante: il 77% dei soggetti controllo, a differenza del gruppo dei cani con problemi comportamentali (40%) è stato adottato in un periodo corretto, cioè tra i 60 e i 90 giorni ($P<0.05$). Infatti i cani attraversano dei periodi di sviluppo ben definiti che sono da porre in relazione con la progressione dello sviluppo neurosensoriale e sono cruciali per l'evolversi del temperamento del cane [49, 1, 26].

La provenienza dei soggetti è risultata significativamente diversa nei due gruppi ($P<0.05$), infatti il 35% dei cani problematici proviene da canili rifugio. Questo risultato trova conferma in letteratura [4], infatti nelle categorie di cani che più frequentemente manifestano problemi comportamentali, sono menzionati i cani abbandonati per strada e quelli che hanno vissuto in un canile.

Caratteristiche ambientali

Molti cani problematici rispetto ai controlli vivono con una coppia di persone o in famiglie più numerose (50% vs. 10%; $P<0.05$); il fatto che in questo caso la maggioranza dei disturbi comportamentali si manifesti in coppie o famiglie, può fare ipotizzare che la possibile incongruenza o disomogenità di comportamenti e di gestione contribuiscano ad alimentare un problema di ansia o di aggressività [15, 13].

Il 45% dei cani problema dorme sul letto/divano/poltrona, un altro 45% nella propria cuccia e il 10% in altri luoghi mentre tutti i cani del gruppo controllo dormono nella propria cuccia. Questo risultato è molto interessante in quanto la cuccia può rappresentare per il cane un luogo rilassante, la tana in cui sentirsi protetto e a proprio agio dove può ricevere attenzioni, carezze e premi ($P<0.005$). Quindi avere un punto di riferimento di questo tipo può favorire la tranquillità e l'equilibrio dell'animale.

Nessun cane del gruppo controllo ha sempre a disposizione il cibo, evento invece riscontrato per il 35% dei soggetti del campione problematico ($P<0.05$). In natura la preda viene uccisa e subito consumata, per evitare furti da parte di altri soggetti [49]; i cani normalmente ingurgitano cibo solo al-

cune volte in una giornata [42], quindi l'alimentazione *ad libitum* potrebbe non rientrare nel comportamento normale di nutrizione.

Caratteristiche comportamentali

Il 60% dei soggetti del gruppo problematico sfugge alle costrizioni rivelando così un comportamento opposto ai cani controllo ($P<0.05$). Lo sfuggire alla presa del proprietario potrebbe essere messo in relazione alla tendenza del paziente a un problema di gerarchia all'interno del branco famiglia [46].

I cani problema rifiutano di assumere la postura supina in segno di sottomissione ($P<0.001$ rispetto ai controlli). La comunicazione visiva tra i cani domestici è convenzionalmente descritta nei termini che usano i lupi nelle interazioni di dominanza/sottomissione nel branco: infatti, la postura supina con l'esposizione della regione inguinale è un comportamento assimilabile a quello di sottomissione [20]. I due gruppi hanno inoltre manifestato livelli di aggressività significativamente diversi ($P<0.001$). Infatti ben l'85% dei cani problema ha manifestato atteggiamenti aggressivi, mentre nessun controllo ha mostrato simili reazioni né verso i proprietari né verso gli estranei. Spesso i comportamenti aggressivi possono essere una conseguenza di alterazioni della sfera affettiva [43].

Un'altra caratteristica che differenzia i due gruppi è la possibilità di lasciarli da soli in casa o in giardino. I cani controllo (100%) non creano problemi, mentre il 55% dei soggetti dei cani problematici ($P<0.001$) li crea se sono lasciati soli (distruzione, abbaiare insistente, scavare buche). Tali comportamenti sono normalmente riconducibili a una problematica ansiosa o specificatamente legata ad ansia da separazione, che si manifesta unicamente quando il cane non può essere vicino ai suoi proprietari o rimane completamente solo [27, 24, 51]. Significativa sia la fobia verso botti e temporali ($P<0.05$), sia la pica e i disturbi compulsivi ($P<0.01$). Le fobie per i rumori sono tra le risposte fobiche più comunemente manifestate e riconosciute, sebbene esistano pochi dati concreti. Come accade con molte risposte di paura, fobiche e ansiose, le fobie per i rumori sono caratterizzate dalla manifestazione di sintomi non specifici quando il cane viene in contatto con gli stimoli o quando tendono ad anticiparli [34].

NEUROTTRASMETTITORI ANALIZZATI

I valori plasmatici di NA, DA e 5-HT riferiti al cane e riscontrati in letteratura sono simili a quelli trovati da questa ricerca [11, 45]. Le differenze tra i due gruppi sono riportate nella tabella 3.

Mentre i livelli di NA e degli altri metaboliti plasmatici non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa, una differenza è emersa per la DA ($P<0.01$) e per la 5HT ($P<0.01$): DA e 5-HT risultano essere più elevate nel gruppo dei soggetti ansiosi rispetto al gruppo controllo. Ciò potrebbe suggerire l'esistenza di una relazione tra questi due neurotrasmettitori e il manifestarsi di comportamenti ansiosi e di aggressività su base ansiosa.

Anche i livelli piastrinici di 5-HT sono molto simili rispetto a quanto trovato in letteratura da altri autori nel cane [30, 8, 9]. Al contrario, nel cane non sono stati trovati riferimenti riguardo alla concentrazione piastrinica di DA e NA.

I valori piastrinici di DA e NA sono simili tra i due gruppi, mentre un valore tendenzialmente più basso è stato riscontrato per la 5-HT nel gruppo ansiosi rispetto ai controlli (tabella 5).

Per quanto riguarda la serotonina esiste un diverso gradiente di concentrazione tra plasma e piastrine mantenuto da un meccanismo attivo rappresentato dal carrier per l'indolamina; probabilmente il carrier è meno efficiente e di conseguenza nei cani problematici viene trasportata meno serotonina all'interno delle piastrine, rimanendo quindi più concentrata nel plasma [21].

Lo studio delle concentrazioni ematiche di catecolamine e di 5-HT (nell'uomo e nel coniglio) mette in evidenza che nelle piastrine la concentrazione di tali sostanze è superiore rispetto al plasma, in particolare la serotonina, dimostrando chiaramente che le stesse hanno un meccanismo di trasporto attivo più efficiente per la serotonina che non per le catecolamine [11] che, infatti, attraversano la membrana con un meccanismo prevalentemente passivo (diffusione).

Le numerose somiglianze biochimiche e farmacologiche tra le piastrine e i neuroni serotonergici centrali [12] indicano le piastrine come un reale modello per lo studio del meccanismo del trasportatore per la serotonina. È stato infatti dimostrato che le proteine neuronali e quelle piastriniche sono codificate dallo stesso gene [10, 41].

I risultati di questo studio suggeriscono che la riduzione della funzionalità serotonergica centrale può essere associata, anche nel cane, a disturbi comportamentali su base ansiosa, compresi quelli aggressivi. I dati ottenuti possono fare ipotizzare perciò che in cani ansiosi ci possa essere una diminuzione dell'attività del carrier anche a livello del sistema nervoso centrale (SNC), con una conseguente diminuita attività serotonergica.

Per quanto concerne la DA il dato è di più difficile interpretazione: nell'uomo il 95% è solfo-coniugata e anche nel cane è stato ipotizzato un simile rapporto [33]. Inoltre la sua concentrazione è influenzata anche dalla dieta, la sua scarsità pone dubbi sul suo significato fisiologico al di là di modulare le funzioni cardiovascolari ed endocrine [31]. Nel cane c'è attività di distacco del gruppo solfato dal-

la DA-solfato nel rene, nel fegato, nel cuore, ed è stato ipotizzato che possa servire come serbatoio di riserva per la DA-libera [57]. La concentrazione plasmatica aumenta inoltre in seguito ad attivazione del sistema simpatico, anche se in grado inferiore rispetto a noradrenalina e adrenalina [55]. Determinando anche la quota coniugata si avrebbe probabilmente un quadro più completo per quanto riguarda la sua concentrazione totale, ma resterebbe comunque difficile poterla correlare in qualche modo con la funzionalità dopaminergica centrale, non essendoci allo stato attuale un parametro comune di comparazione tra il sistema periferico e quello centrale.

CONCLUSIONI

L'ipotesi sulle relazioni tra alcune problematiche comportamentali e alcuni neurotrasmettitori ha stimolato numerosi studi in diverse specie, compreso l'uomo, volti ad accertare un deficit di trasmissione monoaminergica. Tuttavia i risultati si sono spesso rivelati contrastanti, pertanto scarsamente significativi per individuare le disfunzioni neurochimiche associate a una psicopatologia. Sembra tuttavia ipotizzabile una relazione tra alterate concentrazioni di alcuni neurotrasmettitori e disturbi comportamentali su base ansiosa in numerose specie.

Tali relazioni, presenti anche nel cane, sono state verificate nella ricerca riportata: tale studio, infatti, ha permesso di valutare la relazione tra i problemi comportamentali di tipo ansioso e aggressivo su base ansiosa con i livelli plasmatici e piastrinici di alcune amine e loro metaboliti nel cane.

Ulteriori indagini sui neurotrasmettitori, sia dal punto di vista centrale sia periferico sono auspicabili, valutando anche la possibilità di condurre ricerche più approfondite nella complessa struttura della relazione tra comportamento e sistema nervoso. Sarebbe inoltre importante riuscire a comprendere meglio il ruolo della predisposizione genetica nella manifestazione di un problema comportamentale, unitamente all'importanza del ruolo che potrebbe avere l'ambiente di vita e di gestione del proprietario nel manifestare tali disturbi.

BIBLIOGRAFIA

1. Appleby, D., 1993. Socialisation and habituation. In: The Behaviour of dogs and cats, Fisher, J., Stanley, P., London: 24-40.
2. Bach-Y-Rita G., Lion J.R. et al. 1971. Episodic dyscontrol: a study of 130 violent patients. American Journal of Psychiatry: 127, 49-54.
3. Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A., 2001. Neuroscience: exploring the brain, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 588-591.
4. Beerda B, Schilder MB, van Hooff JA, de Vries HW, Mol JA., 1999: Chronic stress in dogs subjected to social and

- spatial restriction. I. Behavioral responses. *Physiol Behav.* Apr;66(2):pp233-42.
5. Born GV, Smith JB., 1970. Uptake, metabolism and release of (3H)-adrenaline by human platelets. *Br J Pharmacol.* 39(4):765-78.
 6. Brunner H.G., Nelen M. et al., 1993. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A, *Science*: 262, 578-580.
 7. Casey R., 2002. Fear and stress in companion animals. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*, Horwitz D., Mills D., Heat S. (Eds), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, pp.144-153.
 8. Claggett, G.P. Russo, M., Hufnagel, H., 1981. Platelet changes after placement of aortic prostheses in dogs II. Impaired surface-induced arterial thrombosis. *J Lab Clin Med.*; 97(3):360-8.
 9. Claggett, G.P., Hufnagel, H., Watkins, M.T., Sharefkin, J.B., 1987. Platelet survival and serotonin content after placement of arterial prostheses in dogs: effects of neointimal coverage and high- and low-dose aspirin. *J Vasc Surg.*; 6(6):555-62.
 10. Cook, E.H. Jr, Fletcher, K.E., Wainwright, M., Marks, N., Yan, S.Y., Leventhal, B.L., 1994. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochem.*; 63(2):465-9.
 11. Da Prada, M, Picotti, G.B., 1979. Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *Br J Pharmacol* Apr;65(4):653-62. 653-62.
 12. Da Prada, M., Cesura, A.M., Launay, J.M., Richards, J.G., 1988. Platelets as a model for neurones? *Experientia.* 15;44(2):115-26.
 13. Dehasse, J., 1997. The role of paradoxical interspecific communication in the development of family-pack hierarchical instabilities. In Mills, D.S. et al., *Proceedings of the First International Conference on Veterinary Behavioural Medicine*, Universities Federation for Animal Welfare, Potters Bar, UK, 52-57.
 14. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV, 1994.
 15. Dodman, N.H., Moon, R., Zelin, M., 1996. Influence of owner personality type on expression and treatment outcome of dominance aggression in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* Sep 15;209(6):1107-9.
 16. Dodman, N.H., Shuster, L., 1998. *Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders*. Blackwell Science, Inc., Madlen, USA.
 17. Eichelman, B., 1987. Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. In: Meltzer HY., *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven: 697-704.
 18. Elliott F.A., 1982. Neurological findings in adult minimal brain dysfunction and the dyscontrol syndrome. *Journal of nervous and mental disease*: 170, 680-687.
 19. Ervin FR, Sweet WH, Mark VH., 1970. Amygdala function in man; the problem of violent behavior. *Act Nerv Super (Praha).* 12(2):185.
 20. Goodwin, D., Bradshaw, J.W.S., Wickens, S.M., 1997. Pseudomorphism affects agonistic signals of domestic dogs. *Animal Behavior*: 53, 297-304.
 21. Gordon, J.L., Olverman, H.J., 1978. 5-Hydroxytryptamine and dopamine transport by rat and human blood platelets. *Br J Pharmacol.*; 62(2):219-26.
 22. Linnoila M., Virkkunen M., et al., 1983. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*: 33, 2609-2614.
 23. Linnoila M., Virkkunen M., 1992. Aggression, suicidality, and serotonin. *Journal of clinical Psychiatry*: 53, 46-51.
 24. Lund, D.J., Jorgensen, M.C., 1997. Separation anxiety in pet dogs: behavior patterns and time course activity. In: *Proceedings of the First international Conference on Veterinary Behavioural Medicine*, Universities Federation for Animal Welfare, Potters Bar, UK, 133-142.
 25. Mann J.J., 1995. Violence and Aggression, in: Bloom F.E., Kupfer D.J., *Psychopharmacology: The fourth Generation of progress*, Raven Press, NY, 1919-1928.
 26. McCune, S. McPerson, J.A., Bradshaw J.W.S., (Ed.) 1995. Avoiding problems: the importance of socialisation. In: *The Waltham Book of Human-Animal interaction*, Robinson, I., Pergamon press Oxford: 71-86.
 27. McCrave, E.A., 1991. Diagnostic criteria for separation anxiety in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*: 21 (2), 247-255.
 28. Mehlman P.T., Higley J.D. et al, 1994; Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *American Journal of Psychiatry*: 151, 1485-1491.
 29. Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M., 1994. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry.* 151(10):1485-91.
 30. Mezzano, D., Del Pino, G.E., Montesinos, M., Garcia, M.E., Aranda, E., Foradori, A., 1991. Platelet 5-hydroxytryptamine increases with platelet age in dogs. *Thromb Haemost.* Aug 1;66(2):254-8.
 31. Miura Y, Watanabe T, Noshiro T, Shimizu K, Kusakari T, Akama H, Shibukawa S, Miura W, Ohzeki T, Takahashi M, et al., 1995. Plasma free dopamine: physiological variability and pathophysiological significance. *Hypertens Res.* 18 Suppl 1:S65-72. Review.
 32. Moyer K.E., 1968. Kinds of aggression and their physiological basis, *Communications in Behavioral Biology*: 2, 65-87.
 33. Oka M, Ishimura Y, Tsunematsu T, Minakuchi K, Ohuchi T, Matsumoto K., 1987. Effects of administration of dopamine and L-DOPA to dogs on their plasma level of dopamine sulfate.
 34. Overall, K.L., 1997. *Clinical Behavioral Medicine for Small Animals*. Mosby-Year Book, Inc., St Louis, Missouri.
 35. Pageat, P., 1998. *Nosographie des troubles comportementaux du chien*. Du Point Veterinaire, Maisons-Alfort: 265-363.
 36. Popova N.K., VNN et al., 1991. Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacology Biochemistry and behaviour*: 40, 751-756.
 37. Rafe S.C., 1987. Springer rage, the non-existent syndrome, *Springer Companion*: 2, 16, 20, 22.
 38. Raleigh M.J., McGuire M.T. et al., 1984: Social environmental influences on blood serotonin concentrations in monkeys. *Archives of general Psychiatry*: 41, 405-410.
 39. Raleigh, M.J., Brammer, G.L., McGuire, M.T., Yuwiler, A., 1985. Dominant social status facilitates the behavioral effects of serotonergic agonists. *Brain Res.* 2;348(2):274-82.
 40. Raleigh, M.J., McGuire, M.T., Brammer, G.L., Pollack, D.B., Yuwiler, A., 1991. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res.* Sep 20;559(2):181-90.
 41. Ramamoorthy, S., Bauman, A.L., Moore, K.R., Han, H., Yang-Feng, T., Chang, A.S., Ganapathy, V., Blakely, R.D., 1993. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15;90(6):2542-6.

42. Rashotte, M.E., Smith, J.C., Austin, T., Pollitz, C., Castonguay, T.W., Jonsson, L., 1984. Twenty-four-hour free-feeding patterns of dogs eating dry food. *Neurosci Bio-behav Rev.* Summer;8(2):205-210.
43. Reis, D.J., 1974. Central neurotransmitters in aggression. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis*; 52:119-148.
44. Reisner, I.R., Mann, J.J., Stanley, M., Huang, Y.Y., Houpt, K.A., 1996. Comparison of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in dominant-aggressive and non-aggressive dogs. *Brain Res.* 714(1-2):57-64.
45. Roche, B.M., Schwartz, D., Lehnhard, R.A., McKeever, K.H., Nakayama, T., Kirby, T.E., Robitaille, P.M., Hamlin, R.L., 2002. Changes in concentrations of neuroendocrine hormones and catecholamines in dogs with myocardial failure induced by rapid ventricular pacing. *Am J Vet Res.* Oct;63(10):1413-7.
46. Rowell, T.E., 1974. The concept of social dominance. *Behav Biol.* Jun;11(2):131-154.
47. Sapolsky R.M., 1994. Why Zebras don't get ulcers, WH Freeman, NY.
48. Saudou F., Amara D.A. et al., 1994. Enhanced aggressive behaviour in mice lacking 5-HT_{1B} receptor, *Science*: 256, 1875-1878.
49. Scott, J.P., Fuller, J.L., 1965. *Dog Behavior: The Genetic Basis.* University of Chicago Press, Chicago, 1965.
50. Sheard M.H., 1984. Clinical Pharmacology of aggressive behaviour, *Clinical Neuropharmacology*: 7, 173-183.
51. Simpson, B.S., 2000. Canine separation anxiety. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*: 22, 328-339.
52. Soubrie P., 1986. Serotonergic neurons and behaviour. *J Pharmacol.* 17(2):107-12.
53. Stahl S.M., *Essential Psychopharmacology*, 1999: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press.
54. Valzelli, L., Bernasconi, S., 1979. Aggressiveness by isolation and brain serotonin turnover changes in different strains of mice. *Neuropsychobiology.* 5(3):129-35.
55. Van Loon, G.R., 1983. Plasma dopamine: regulation and significance. *Fed Proc.*;42(13):3012-8.
56. Weiss J.M., 1972. Psychological factors in stress and disease, *Scientific American*: 226, 104-113.
57. Yoshizumi M, Ishimura Y, Masuda Y, Ohuchi T, Katoh I, Houchi H, Oka M., 1995. Physiological significance of plasma sulfoconjugated dopamine: experimental and clinical studies.

RELATIONSHIP BETWEEN ANXIETY RELATED BEHAVIOURAL DISORDERS AND NEUROTRANSMITTERS IN DOGS

Summary *Stress reaction may overcome coping ability when an animal is not able to control or escape from situation through an appropriate response. Anxiety reaction begins not only automatically, whenever the subject meets a particular stimulus which is not expected or predicts a situation which isn't expected, but it often causes a problem which can be generalized to similar stimuli. In this cases the answer to stress becomes chronic and the animals reveal inappropriate or excessive reactions, in order to reduce the stress level and its noxious effects. Relationships between anxiety related behavioural disorders and some neurotransmitters have been found in various species. Some results of a research on the relationship among some neurotransmitters' levels and anxiety related behavioural disorders in 20 dogs affected with anxiety related behavioural disorders and 13 control dogs are presented.*

Plasma levels of DA and 5-HT are significantly higher in the anxious dogs than in the control ones. The plasma levels of the other neurotransmitters are similar in the two groups, as well the platelet levels of NE and DA. A trend to higher 5-HT platelet levels in the control dogs, compared to the anxious ones, has been found, in agreement with the results found.

KEY WORDS: *anxiety, dogs, aggression, neurotransmitters, serotonin.*